



1.581.849

BREVET D'INVENTION

- (21) N° du procès verbal de dépôt 165.718 - Paris.
(22) Date de dépôt 10 septembre 1968, à 16 h 20 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 11 août 1969.
(46) Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 19 septembre 1969 (n° 38).
(51) Classification internationale A 61 k/G 21 h.

(54) **Procédé pour l'obtention de dérivés radioactifs de l'alanine.**

(72) Invention : Berndt Olof Harald Sjöberg, Bertil Karl Fredrik Sjögren et Sven Gustav Folke
Ullberg.
(71) Déposant : Société dite : AKTIEBOLAGET ASTRA, résidant en Suède.

Mandataire : Harlé & Léchopiez.

(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) *Brevet déposé en Suède le 11 septembre 1967, n° 12.477/1967 au nom
de la demanderesse.*

BEST AVAILABLE COPY

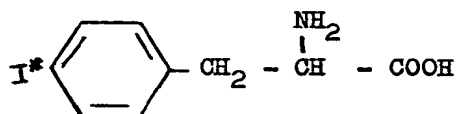
La présente invention concerne des substances marquées avec des isotopes radioactifs. Les substances, utilisables comme sources de radiations, sont constituées par des composés de l'alanine portant un ou plusieurs isotopes radioactifs dont la demi-vie ne dépasse pas 60 5 jours et n'est pas inférieure à 60 secondes.

Dans ces composés, la source radioactive de radiations est essentiellement constituée par des isotopes radioactifs de l'iode. Les isotopes de l'iode que l'on peut utiliser sont entre autres I^{125} et I^{131} . On a déjà utilisé le dérivé sélénique de la méthionine ainsi que la 10 méthionine; on a également utilisé de la méthionine marquée avec l'isotope Se^{75} . La demi-vie de cet isotope radioactif du sélénium est de 128 jours.

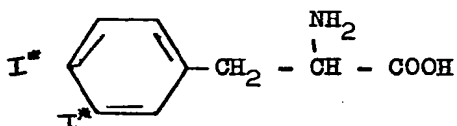
Les divers isotopes de l'iode ont une demi-vie considérablement plus courte; ainsi I^{124} a une demi-vie de 4 jours, I^{125} de 60 jours, $15I^{126}$ de 13 jours et I^{131} de 8 jours.

Les composés que l'on préfère, selon la présente invention, sont constitués par la phényl-alanine, ou par ses sels, portant comme substituant de l'iode radioactif en position 4 ou 3 et 4. Ces composés ont pour formule :

20

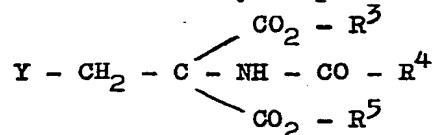


ou:

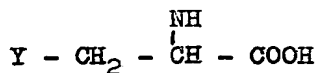


formules dans lesquelles I^* indique un isotope radio-actif de l'iode.

Un procédé de préparation des composés en cause consiste fondamentalement à traiter un composé portant comme substituants des isotopes radioactifs ayant une demi-vie ne dépassant pas 60 jours et pas 25 inférieure à 60 secondes et ayant pour formule:

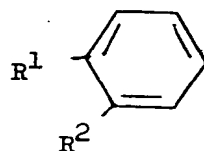


dans laquelle Y indique un groupe organique portant comme substituants 30 un ou plusieurs isotopes radioactifs, ce groupe comprenant de préférence un radical aryle et particulièrement un radical phényle, en transformant ledit composé par hydrolyse acide en un composé ayant pour formule :



35 dans laquelle la signification de Y est celle indiquée ci-dessus.

Notamment R^3 et R^5 représentent $-C_2H_5$, R^4 représente $-CH_3$ et Y est un groupe :



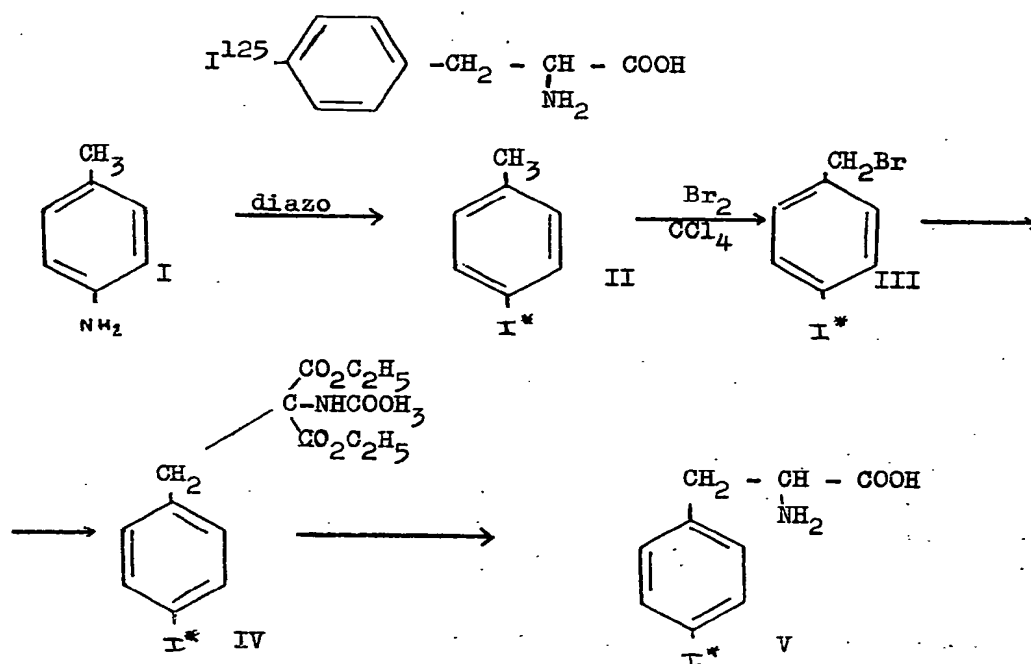
dans laquelle R^1 indique un isotope radioactif de l'iode et R^2 indique un atome d'hydrogène ou un isotope radioactif de l'iode.

- 5 Des composés particuliers obtenus selon l'invention sont ceux pour lesquels R^1 représente I^{125} ou I^{131} et R^2 représente un atome d'hydrogène, I^{125} ou I^{131} .

L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples ci-après.

10 EXEMPLE I

p-iodo-phénylalanine- I^{125}

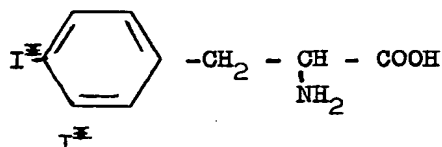


On diazote à $+2^\circ C$ une solution de 280 mg de p-toluidine dans 3ml d'eau et 0,31 ml d'acide sulfurique concentré, en ajoutant 180 mg de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau. On fait couler très doucement dans la solution froide de sel de diazonium une solution de 15 mg d'iodure de sodium I^{125} dans 2,25 ml d'eau, en ajoutant 433 mg d'iodure de potassium. (On ajoute une faible quantité de pyrosulfate de sodium pour réduire l'iode).

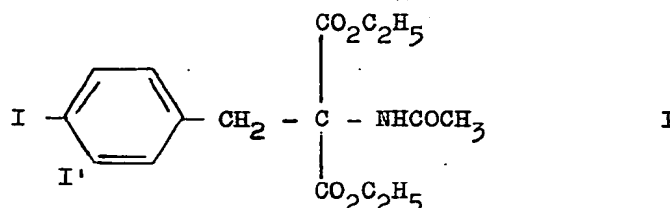
- On refroidit le mélange au bain de glace pendant 30 minutes, puis on le maintient à la température ambiante pendant une heure et on le chauffe doucement sur un bain marie. On isole du mélange le 4-iodo-toluène- I^{125} (II) par entraînement à la vapeur d'eau. On alcalinise le
- 5 distillat avec une solution 2N de NaOH. On ajoute une petite quantité de pyrosulfate de sodium et on extrait le 4-iodo-toluène- I^{125} (II) à l'aide de 25 ml de tétrachlorure de carbone. On lave deux fois l'extrait avec de l'eau, on le sèche sur de la silice et on l'évapore sous
- pression réduite, jusqu'à siccité. On chauffe à l'aide d'une lampe à
- 10 rayons ultra-violets le 4-iodo-toluène - I^{125} dissous dans 3 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute en deux fois 0,15 ml de Br_2 dans 1 ml de tétrachlorure de carbone. On chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures et demie, puis on le refroidit à la température ambiante. On ajoute ensuite 2,1 ml d'une solution d'iodure de potassium, renfer-
- 15 mant 1 g de ce dernier composé pour 5 ml d'eau. On ajoute une solution normale de thiosulfate de sodium jusqu'à réduction de l'iode. On sépare la phase de tétrachlorure de carbone, on la lave avec de l'eau, puis on la sèche avec de la silice et on l'évapore sous pression réduite, jusqu'à siccité.
- 20 On chauffe au reflux pendant 20 minutes un mélange renfermant 38mg de Na, 5,7 ml d'alcool butylique tertiaire et 550 mg d'acétamino malonate de diéthyle. On ajoute du bromure de p-iodobenzyle - I^{125} (III) dissous dans 9 ml d'alcool butylique tertiaire et on continue à faire
- 25 bouillir au reflux pendant 5 heures. On abandonne le mélange à la température ambiante pendant une nuit, puis on élimine l'alcool par distillation. On ajoute au résidu du chloroforme et de l'eau et il se sépare deux phases. On extrait deux fois la phase aqueuse avec du chloroforme; on lave avec de l'eau les extraits chloroformiques obtenus, on les sèche sur de la silice et on les évapore jusqu'à siccité. Le résidu est
- 30 une huile; on l'hydrolyse en la chauffant au reflux pendant 24 heures avec 4ml de HCl dans de l'eau (1:1). On refroidit le mélange dans un bain de glace et une substance blanche précipite. On sépare par filtration la substance précipitée, et on la lave soigneusement sur le filtre, d'abord avec du chloroforme, puis avec de l'eau. On dissout 20mg environ
- 35 de cette substance dans 2 ml d'eau, sous la forme de sel de N-méthyl-glucamine. On détermine la radioactivité en solution à l'aide d'un scintillomètre; elle est de 198 μ c/ml.

EXEMPLE 2-

3,4-diiodo-phényl-alanine- I_2^{125}



II



On évapore jusqu'à siccité 0,75 ml d'une solution aqueuse renfermant de l'iodure de sodium I^{125} (5 mc). On ajoute 120 ml de (3,4-diiodobenzyl)-acétamino-malonate diéthylique (I) dissous dans 6 ml de méthyléthylcétone et on chauffe la solution au reflux pendant 32 heures. On évapore ensuite la solution sous pression réduite jusqu'à siccité et on hydrolyse le résidu en le chauffant au reflux pendant 24 heures avec 2 ml de HCl aqueux (1:1). On refroidit le mélange dans un bain de glace; une substance blanche précipite alors. On sépare cette substance par filtration et on la lave sur le filtre, d'abord avec du chloroforme, puis avec de l'eau. On dissout 20 mg environ de cette substance dans 2 ml d'eau, sous la forme de sel de la N-méthyl-glucamine. Dans la solution ainsi obtenue on détermine la radioactivité à l'aide d'un scintillomètre (Packard); elle est de 274 $\mu\text{g/ml}$.

On peut préparer de la phényl alanine portant comme substituants d'autres isotopes radioactifs de l'iode, par des procédés analogues à ceux des exemples ci-dessus.

Les substances fabriquées conformément aux exemples 1 et 2 peuvent être, par des procédés connus, dédoublées en leurs antipodes optiques (par exemple avec de l'acide d-camphre-sulfonique et de la strychnine et de la naphtylamine).

Parmi les isotopes indiqués, I^{125} et I^{131} possèdent des qualités intéressantes. La demi-largeur dans de l'eau est de 2,5 centimètres pour I^{125} alors que les valeurs de demi-largeur sont de 6,2 centimètres et de 8 centimètres respectivement, pour les deux niveaux d'énergie dominants de I^{131} .

- R E S U M E -

L'invention a pour objet :

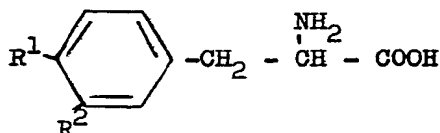
1°) A titre de produit industriel nouveau, un nouveau dérivé de la phénylalanine, essentiellement remarquable par le fait qu'il porte comme substituants un ou plusieurs isotopes radioactifs dont la demi-vie ne dépasse pas 60 jours et n'est pas inférieure à 60 secondes.

2°) Dans un produit selon le paragraphe 1°), les caractéristiques complémentaires suivantes, prises isolément ou dans leurs diverses combinaisons techniquement possibles:

a) le substituant est constitué par un isotope radioactif de l'iode;

b) le substituant constitué par de l'iode radioactif est I^{125} ou I^{131}

c) le composé a pour formule:



dans laquelle R^1 indique un isotope radioactif de l'iode et R^2 indique un atome d'hydrogène ou un isotope radioactif de l'iode.

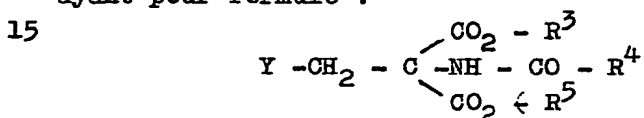
5 3°) A titre de produits industriels nouveaux:

a) des isomères optiquement actifs des composés tels que définis aux paragraphes 1°) et 2°), ou un mélange racémique de ces composés;

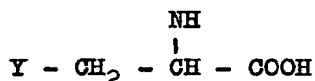
b) des sels des composés précités;

c) les sels de N-méthyl glucamine des composés précités.

10 4°) Un procédé de fabrication de composés tels que décrits aux paragraphes 1°), 2°) et 3°) consistant fondamentalement à traiter un composé portant comme substituants des isotopes radioactifs ayant une demi-vie ne dépassant pas 60 jours et pas inférieure à 60 secondes et ayant pour formule :



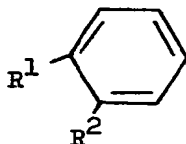
dans laquelle Y indique un groupe organique portant comme substituants un ou plusieurs isotopes radioactifs, ce groupe comprenant de préférence un radical aryle et particulièrement un radical phényle, en transformant ledit composé par hydrolyse acide en un composé ayant pour formule :



25 dans laquelle la signification de Y est celle indiquée ci-dessus.

5°) Dans un procédé selon le paragraphe 4°) les caractéristiques complémentaires suivantes, prises isolément ou dans leurs diverses combinaisons techniquement possibles:

a) R^3 et R^5 représentent $-\text{C}_2\text{H}_5$, R^4 représente $-\text{CH}_3$ et Y est un groupe :



dans laquelle R^1 indique un isotope radioactif de l'iode et R^2 indique un atome d'hydrogène ou un isotope radioactif de l'iode.

b) R^1 représente I^{125} ou I^{131} et R^2 représente un atome d'hydrogène, I^{125} ou I^{131} .

35 c) on transforme en sels les produits issus du procédé, en particulier en sels de la N-méthyl glucamine

d) on dédouble les produits issus du procédé en leurs antipodes optiques.